Aus der Hautklinik der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. Grütz.

Die Fieberbehandlung der Lues und Gonorrhoe an der Bonner Hautklinik.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 14. Dezember 1936

von

Peter Adolf Rentrop

aus Bonn.

BONN 1937

Anton Brand, Bonn.

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Professor Dr. Grütz.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter.

Schon die großen Ärzte des Altertums (Hippokrates, Galenus) haben erkannt, daß dem Fieber eine gewisse heilende Kraft innewohnt. Sie haben beobachtet, wie manche Krankheiten durch das Dazukommen einer hoch-fieberhaften Erkrankung sich besserten. Allein es gelang ihnen nicht, diese Beobachtung und Erkenntnis für die Krankenbehandlung auszuwerten und nutzbar zu machen. In der Neuzeit hat Wagner-Jauregg diese viele Jahrhunderte alten Gedankengänge aufgegriffen. In seiner im Jahre 1887 erschienenen Arbeit „Über die Einwirkung fieberhafter Erkrankungen auf die Paralyse" brachte er seine eigenen diesbezüglichen Beobachtungen zum Ausdruck und machte zugleich den Vorschlag, fieberhafte Infektionskrankheiten bei Paralytikern künstlich zu erzeugen, um auf diese Weise die furchtbarste aller Geisteskrankheiten therapeutisch anzugreifen. Einige Jahre später, um die Jahrhundertwende, begann Wagner-Jauregg in der Wiener Klinik für Psychiatrie und Nervenkrankheiten seine ersten Versuche einer solchen Paralysebehandlung. In dem Glauben, daß im Fieber selbst die wesentliche Heilwirkung liege, wählte er zur Fiebererzeugung das Koch'sche Tuberkulin. Die Erfolge waren zum Teil recht günstig. Bei einem beträchtlichen Prozentsatz mit Tuberkulin geimpfter Paralytiker traten Remissionen von mehr oder weniger langer Dauer ein. Ermutigt durch diese Ergebnisse schritt Wagner-Jauregg auf diesem Wege der Paralysebehandlung weiter. Er beobachtete jedoch bei seinen Versuchen immer wieder, daß die stärkste Wirkung auf die Paralyse nicht dem durch Tuberkulin erzeugten Fieber, sondern den mit hohem Fieber einhergehenden Infektionskrankheiten zukam. Diese Erkenntnis bewog ihn schließlich, zur künstlichen Erzeugung von akuten Infektionskrankheiten überzugehen. Nach mancherlei Versuchen

wählte er dafür die Malaria tertiana. Im Jahre 1917 wurden an der Wiener psychiatrischen Klinik die ersten 9 Patienten mit dem plasmodienhaltigen Blut eines Kranken geimpft, der an einer klinisch und mikroskopisch sichergestellten Malaria tertiana litt. Um eine Gefährdung der Umgebung durch Übertragung von Malaria zu verhüten, hatte Wagner-Jauregg vor der Impfung in den Gärten, welche um die Klinik herum gelegen waren, zahlreiche Mücken fangen lassen und sich überzeugt, daß nur Culex- und keine Anophelesmücken in der Umgebung vorkamen. Das Ergebnis seiner Malariaimpfbehandlung war günstig. Es konnten Remissionen erzielt werden, die einen Wiedereintritt der so behandelten Paralytiker in die Berufstätikeit ermöglichten. Diese Erfolge bestimmten Wagner-Jauregg 1919, seine Versuche in großem Umfange fortzuführen. Seitdem hat diese Behandlungsmethode eine verhältnismäßig rasch zunehmende Verbreitung erfahren. Heute ist sie an fast allen psychiatrischen Kliniken zur Einführung gekommen.

Nachdem man einmal die Heilwirkung der fieberhaften Infektionskrankheiten, insbesondere der Malaria auf die Paralyse erkannt und schätzen gelernt hatte, lag es nahe, daß man auch die anderen Formen von Neurolues mit Fieber zu behandeln versuchte. Kyrle hat das Verdienst, als erster die Impfmalaria bei Frühlues angewandt zu haben, in der bestimmten Absicht, der Paralyse und Tabes vorzubeugen. Seine günstig lautenden Behandlungsergebnisse, die auch von anderen Seiten bestätigt wurden, gaben in der Folgezeit fast allen Dermatologischen Kliniken Veranlassung, sich diese Methode der Neuroluesbehandlung zu eigen zu machen. — Einzelne Dermatologen gingen in der Bewertung der Malariatherapie soweit, daß sie glaubten, auch bei gewissen liquornegativen Fällen von Lues die Malariabehandlung in Kombination mit der spezifischen antiluetischen Behandlung anwenden zu müssen.

Die erfolgreiche Malariabehandlung hat natürlich Anregung mannigfacher Art gegeben. Zunächst sei hier hingewiesen auf die Versuche, die Paralyse mit anderen Infektionskrankheiten zu behandeln. Man benutzte die Malaria quartana, das Rückfallfieber und das Rattenbißfieber. — Weiter sei darauf hingewiesen, daß man die schon recht früh begonnenen Versuche der Paralysebehandlung mit dem fiebererzeugenden Tuberkulin fortsetzte und daneben auch Versuche mit anderen virulenten Keimen, die man den Kranken zum Zwecke der Fiebererzeugung einimpfte, machte. Hier sind vor allem die Typhusvakzine, die von Wagner-Jauregg in die Luestherapie eingeführt wurden, zu erwähnen. Die pharmazeutische Industrie hat ebenfalls eine Anzahl fiebererzeugender Bakteriengemische und Bakterienprodukte hergestellt. Die wichtigsten und am meisten bekannt gewordenen sind das Saprovitan und das Pyrifer.

Es sei noch erwähnt, daß in jüngster Zeit aus Nordamerika über Erfolge berichtet wird, die mit einer ganz neuartigen Methode, hohe Körpertemperaturen zu erzeugen, erzielt wurden. In dem sogenannten Kettering'schen „Air conditioned cabinet", einem Heisluftapparat, werden die Kranken mehrfach einem trockenen, stark erhitzten Luftstrom ausgesetzt. Dadurch wird eine Steigerung der Körpertemperatur bis auf 41° C erreicht. Es bleibt abzuwarten, wie sich dieses Verfahren weiter bewährt und inwieweit es sich auch in Europa einzuführen vermag.

Alle hier angeführten Mittel wurden im Kampf gegen die Paralyse und Neurolues mit mehr oder weniger Erfolg eingesetzt und sind zum Teil heute noch im Gebrauch. Allein ihre Anwendung ist nicht beschränkt geblieben auf die syphilitischen Erkrankungen. Der Dermatologe benutzt sie heute auch zur Behandlung der Gonorrhoe, ausgehend von der Erkenntnis, daß die Gonokokken hohen Temperaturen gegenüber sehr wenig widerstandsfähig sind.

Von allen Methoden der künstlichen Fiebererzeugung haben sich bisher die mit der Malaria tertiana und die mit Pyrifer als die besten und sichersten erwiesen und haben sich fast überall durchgesetzt. Auch an der Bonner Hautklinik werden beide seit langem mit Erfolg angewandt.

Die Impfmalaria.

Vor jeder Einleitung einer Malariabehandlung ist es außerordentlich wichtig, sich durch eine sorgfältige Untersuchung der inneren Organe des zu behandelnden Patienten davon zu überzeugen, ob irgendwelche Kontraintikationen vorliegen. Schwere Erkrankungen des Herzens, d. h. dekompensierte Vitien, Erkrankung an Lungentuberkulose, Leber- und Nierenerkrankungen, allgemeine Kachexie, schwere Anaemie und hohes Alter über 60 Jahre bilden eine Gegenindikation. Bei anderen Erkrankungen und bei stark adipösen Patienten empfiehlt es sich, besondere Vorsicht walten zu lassen. Allgemeine Richtlinien lassen sich hier natürlich nicht aufstellen. Jeder Fall erfordert seine individuelle Beurteilung.

Die Ausführung der Impfung mit Malaria kann auf dreierlei Art geschehen, und zwar entweder subcutan, intracutan oder intravenös. Man entnimmt einem an einer sicheren Malaria tertiana Erkrankten aus der Cubitalvene etwa 3—5 ccm Blut und injiziert dieses dem zu behandelnden Patienten. Bei der Intracutanimpfung sind natürlich nur ganz geringe Blutmengen, etwa 0,2 ccm, in die Haut einzuspritzen. Die intravenöse Methode, die an der Bonner Hautklinik zumeist ausgeführt wird, hat den Vorteil, daß sie die Incubationszeit abkürzt. Eine feste Norm für die Dauer der Incubationszeit besteht allerdings bei der Impfmalaria überhaupt nicht. Für den Einzelfall läßt sich eine Vorhersage, wann der erste Fieberanfall eintreten wird, nie machen, weil jeder Patient in dieser Beziehung auf die Impfung anders reagiert. Sicherlich wird die verschieden lange Dauer der Incubationszeit neben anderen Faktoren auch von der Menge der überimpften Plasmodien

und von der Art des überimpften Stammes abhängen. Auch die Blutgruppenverhältnisse sollen nach Wendlberger hier eine Rolle spielen. Im Durchschnitt rechnet man bei intravenöser Impfung mit einer Incubation von 3—8 Tagen, bei subcutaner Impfung von 8—10 Tagen und bei intracutaner Impfung bis zu 18 Tagen. Jedoch sind Abweichungen von dieser Norm, wie schon gesagt, sehr häufig.

Im großen und ganzen entspricht der Fieberverlauf bei der Impfmalaria dem bei der echten durch die Anopheles übertragenen Malaria. Der Fieberanfall beginnt mit einem Schüttelfrost; in steiler Kurve schnellt die Temperatur empor, bleibt einige Zeit hoch und fällt dann kritisch zur Norm ab. Der nächste Fieberanfall setzt nach einem fieberfreien Intervall dann unter den gleichen Erscheinungen ein und läuft ähnlich ab. Höhe, Dauer des Fiebers und Intervall sind jedoch bei jedem Menschen verschieden, auch wenn zur Überimpfung Blut von dem gleichen Blutspender in gleicher Menge benutzt wurde. Auch für diese Erscheinung sollen neben anderen Faktoren nach Wendlberger, Engerth und Stumpfl wieder die Blutgruppenverhältnisse mit verantwortlich sein. Durchschnittlich wird eine Temperatur zwischen 40 und 41° erreicht. Die Dauer eines Fieberanfalls beträgt etwa 6—8 Stunden. Die Zahl der Fieberanfälle, denen der Patient unterworfen sein soll, richtet sich nach der Art der Erkrankung und dem jeweiligen Krankheitsbild. Es hat sich herausgestellt, daß es nicht empfehlenswert ist, weniger als 8 und mehr als 12 Fieberanfälle während einer Kur hervorzurufen.

Es ist leicht erklärlich, daß gerade die Malariabehandlung nicht immer glatt und komplikationslos abläuft, ist es doch eine schwere Infektionskrankheit, die man hier zu therapeutischen Zwecken hervorruft. Manchmal kommt es vor, daß übermäßig hohe Fieberanfälle auftreten, die viele Stunden sich auf gleicher Höhe halten und den Kranken natürlich sehr schwächen können. Außerdem kann man Komplikationen und unangenehme Nebenerscheinungen erleben, wie Kopfschmerzen,

Erbrechen, Durchfälle, subikterische Verfärbung der Haut, Nasenbluten, Herpes labialis und andere mehr, die jedoch nach unserer Erfahrung meistens keinen ernsten Charakter haben und verhältnismäßig leicht zu bekämpfen sind. Eine Komplikation ernsterer Art ist die gelegentlich auftretende Herz- und Kreislaufschwäche, die einer besonders aufmerksamen Beobachtung bedarf. In diesem Falle ist es notwendig, während des Fieberanfalles die Herztätigkeit durch Cardiaca zu unterstützen. Es ist verständlich, daß bei der Schwere der durch die Impfmalaria künstlich erzeugten Infektionskrankheit gelegentlich auch Todesfälle vorkommen. Allerdings stehen die meisten Autoren auf dem Standpunkt, daß bei sonst gesunden und kräftigen Leuten eine Malariabehandlung gefahrlos ist (Milbradt u. a.).

Eine sehr wichtige Frage ist die, ob ein mit Malaria geimpfter Patient bezüglich der Ansteckung eine Gefahr für seine Umgebung ist. In der Tat sollen in Finnland zwei Fälle beobachtet worden sein, wo die Impfmalaria von Kranken auf gesunde Menschen spontan übertragen wurde, was natürlich nur durch die Anopheles möglich ist. In der Literatur wird immer wieder auf die Ansteckungsgefahr hingewiesen (Martini u. a.). Im großen und ganzen hat sich jedoch die Anschauung durchgesetzt, daß die Malariabehandlung für die Umgebung und Bevölkerung keine Gefahr darstellt; sonst wären sicherlich bei der heute außerordentlich verbreiteten Durchführung dieser Behandlung schon mehr Fällle von Übertragung bekannt geworden.

Hat man die für eine Kur notwendige Zahl von Fieberanfällen erreicht, oder sieht man sich durch irgendeine ernste Komplikation gezwungen, die Kur vorzeitig abzubrechen, so stehen uns eine Reihe wirksamer Medikamente zur Verfügung, die die Malaria sicher koupieren. Zunächst ist das am meisten gebrauchte Chinin zu nennen. Es ist von prompter Wirkung, hat jedoch den Nachteil, daß gewisse unangenehme Nebenerscheinungen, wie Erbrechen, Benommenheit und Ohren-

sausen auftreten. An manchen Kliniken wird das Solvochin mit Erfolg angewandt. Wir verwenden an der Bonner Hautklinik seit geraumer Zeit mit bestem Erfolg das von der J. G. Farbenindustrie herausgegebene Atebrin. Es ist ein Mittel von intensiver, rascher und zuverlässiger Wirkung, bei dem wir nie irgendwelche unangenehmen Nebenerscheinungen, wie sie beispielsweise bei Verwendung des Chinins beschrieben sind, beobachten konnten. Die Anwendung des Atebrin an der Bonner Hautklinik geschieht in der Weise, daß wir jeden zweiten Tag 3 mal 0,1 g Atebrin in Form von Tabletten geben, bis zu einer Gesamtdosis von 0,9 g. An den beiden dazwischenliegenden Tagen spritzen wir zur Verstärkung der Wirkung je 0,45 g Neosalvarsan i. v. Es sei noch erwähnt, daß die erste Tablette Atebrin nach dem letzten Fieberanfall und zwar beim Abfallen der Temperatur dargereicht wird.

Nach Abschluß der Malariabehandlung haben wir stets beobachtet, daß die Patienten verhältnismäßig rasch sich erholten, an Gewicht zunahmen und sich frisch und wohl fühlten.

Das Pyrifer.

Das andere seit geraumer Zeit an der Bonner Hautklinik mit Erfolg angewandte Fiebertherapeutikum ist das Pyrifer. Es ist ein von der pharmazeutischen Industrie hergestelltes Präparat, das als wirksamen Bestandteil fiebererregende Bakterienstoffe eines aus Milch gewonnenen, apathogen gemachten Colistammes enthält. Es wird in verschiedenen Stärken hergestellt, die einem Gehalt von 50 Millionen bis 5 Milliarden Keimen im 1 ccm entsprechen (Stärke I—VII). Ebenso wie vor Einleitung einer Malariakur ist natürlich auch vor der Pyriferfieberkur eine gründliche Untersuchung der inneren Organe notwendig. Wenn wir auch mit Pyrifer nicht eine schwere Infektionskrankheit setzen, sondern nur mit jeder Injektion einen einzigen Fieberanfall erzeugen, so ist auch bei dieser Fieberbehandlung Vorsicht am Platze, und gewisse schwere Erkrankungen bilden auch hier eine Gegenindikation.

Man kann vielleicht weitherziger sein als bei der Malaria, jedoch kommen im großen und ganzen als Gegenindikation dieselben Leiden wie bei der Impfmalaria in Frage. Die Injektion des Pyrifer geschieht stets intravenös. Wir haben in der Bonner Hautklinik immer Wert darauf gelegt, langsam und bei nüchternem Zustand des Patienten zu injicieren. Es soll hierdurch das für den Patienten unangenehme Erbrechen verhütet werden. In der Tat hat sich diese Methode auch bei uns bewährt, und wir haben nur in seltenen Fällen Erbrechen nach der Injektion erlebt. Als Anfangsdosis geben wir meist 0,5 ccm der Stärke I. Die Reaktion auf diese erste Injektion wird sorgfältig beobachtet und davon die weitere Dosierung abhängig gemacht. Reagiert der Patient schon bei kleinen Dosen mit hohem Fieber, so darf nur langsam mit der Stärke gesteigert werden. Der Ablauf eines Fieberanfalles ist meist so, daß unter Schüttelfrost ein bis zwei Stunden oder etwas länger nach der Injektion der Temperaturanstieg einsetzt. Nach weiteren 2—3 Stunden hat er seinen Höhepunkt erreicht und kehrt dann nach einer Reihe von Stunden zur Norm zurück. Nach jedem Fiebertag wird als Intervall ein fieberfreier Tag eingelegt. Es wird also auf diese Weise die Fieberkur auf eine verhältnismäßig kurze Zeit zusammengedrängt. Die Anzahl der Fieberanfälle richtet sich wie bei der Impfmalaria nach der Art der vorliegenden Erkrankung und nach dem jeweiligen Krankheitsbild. Sie schwankt zwischen 8 und 12 Anfällen.

Im allgemeinen konnten wir feststellen, daß im Verlaufe einer Pyriferkur nur selten unangenehme Nebenerscheinungen auftraten. Kopfschmerzen und Erbrechen sind die häufigsten von ihnen. Wir schränken sie, wie schon oben gesagt, auf ein Minimum ein, indem wir langsam und frühmorgens, wenn der Patient noch nichts gegessen hat, injicieren. Eine ernstere Komplikation ist die gelegentlich während der Fieberanfälle auftretende Kreislaufschwäche. In diesem Falle sind Cardiaca angebracht. Bei schweren Formen von Kreislaufschwäche

muß man sich natürlich zum Abbrechen der Kur entschließen. Zurückbleibende Dauerschädigungen nach einer Pyriferkur sind an der Bonner Hautklinik nie beobachtet worden. Nach Abschluß der Kur erholten sich die Patienten immer schnell und gut.

Bei einem Vergleich der beiden Fieberbehandlungsmethoden, der Impfmalaria und des Pyrifer, ergibt sich zwischen beiden insofern ein wesentlicher Unterschied, als die Impfmalaria eine fiebererzeugende Infektionskrankheit ist, bei welcher außer dem Fieber und seinen Folgeerscheinungen offenbar auch der Infektionskrankheit an sich eine in ihrem Wesen freilich bisher unerschlossene Heilwirkung zukommt, während das Pyrifer ein fiebererzeugendes Mittel ist, dessen heilender Faktor doch wohl einzig und allein das Fieber und die dadurch hervorgerufene Umstimmung des Organismus darstellt (Wagner-Jauregg, Bering, Dattner u. a.). Der Beweis dafür, daß bei der Impfmalaria noch außer dem Fieber ein zweiter heilender Faktor mitspielen muß, ergibt sich schon aus dem unterschiedlichen Behandlungserfolg, der mit den beiden Methoden bei der Paralyse erzielt wird. Bei gleicher Fieberhöhe und Fieberdauer hat sich die Impfmalaria immer wieder als die bei weitem heilkräftigere erwiesen und wird als solche auch heute allgemein anerkannt. Worin nun die besondere Heilwirkung der Malariainfektion auf die Paralyse liegt, ist heute noch ungeklärt. Die Ansichten darüber gehen sehr auseinander. Brütsch glaubt, die besondere Aktivierung des reticuloendothelialen Systems durch die Malaria für die Behandlungserfolge verantwortlich machen zu können. Eine andere Hypothese, die von verschiedenen Seiten vertreten wurde, ist die von der antagonistischen Wirkung der Plasmodien auf die Spirochaeten, die sich auf die Feststellung stützt, daß manchmal gerade in den Gehirnkapillaren der Kranken massenhaft Plasmodien gefunden worden sind. — Plaut und Steiner denken sich die Wirkung so, daß die Immun- und Abwehrstoffe, die gegen die Malaria erzeugt

werden, auch auf die Lebensbedingungen der Spirochaeten von Einfluß sind. — Weygandt, Mühlens und Kirschbaum stellen sich vor, daß der durch die Malariainfektion hervorgerufene Eiweißzerfall den Organismus umstimmt, die Abwehrleisung erhöht und eine Produktion von Antikörpern, sowohl gegen die Plasmodien als auch gegen die Spirochaeten bewirkt.

In einer in jüngster Zeit erschienenen Arbeit stellt O. Naegeli-Bern eine Theorie ganz anderer Art auf. Er hat die Beobachtung gemacht, daß bei Patienten, die früher einmal oder auch während einer Fieberkur einen Herpes labialis gehabt haben, mit der Malariabehandlung ein besonders guter Erfolg erzielt werden konnte, während bei Patienten, die nie an Herpes gelitten haben, das Resultat der Behandlung meist ein mäßiges war. Er zieht daraus den Schluß, daß das Herpesvirus durch die Fieberanfälle ein auf die Neurolues und Paralyse erheblich miteinwirkender Faktor sei. Er denkt sich die Wirkungsweise so, daß das in der Mundgegend lokalisierte und verankerte Herpesvirus durch den Fieberanfall aktiviert und mobilisiert wird und, da es gemäß den histologischen Untersuchungen B. Walthards den Nervenscheiden folgen soll, dem Gehirn zuströmt und hier die luetische Erkrankung erfolgreich angreift. Es sind also eine Menge Theorien aufgestellt worden. Eine klare Beantwortung der Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Impfmalaria ist jedoch noch nicht möglich, weil die zuverlässigen Beweismomente für die aufgestellten Theorien fehlen.

Eines scheint sicher zu sein, daß neben einer Reihe von anderen Faktoren dem Fieber an sich eine wesentliche Bedeutung zukommt. Zur Klärung dieser Frage haben Weichbrodt und Jahnel einen wichtigen Beitrag geliefert, indem sie experimentell bewiesen haben, daß bedeutende Temperatursteigerungen sich auf die Lebensbedingungen der Sprirochaeten außerordentlich ungünstig auswirken.

Auf eine sehr wesentliche, der Impfmalaria eigene Erscheinung muß noch hingewiesen werden. Es ist ihre nach Abschluß der Fieberperiode sehr lange anhaltende und sich steigernde therapeutische Wirkung auf die Paralyse, die sich in einer fortschreitenden psychischen und somatischen Wiederherstellung des Kranken geltend macht. Ihr Optimum erreicht diese Wiederherstellung erst nach Wochen oder Monaten, ja oft erst nach Ablauf eines Jahres. Wagner-Jauregg hat diesen Vorgang als „Aufbau“ bezeichnet.

v. Schilling und seine Mitarbeiter haben exakte Untersuchungen des Blutbildes bei mit Malaria geimpften Patienten gemacht und haben nachgewiesen, daß jeder einzelne Fieberanfall sich im Blutbilde in bestimmten Phasen abspielt. Hoff, der ebenfalls hierüber eingehende Untersuchungen anstellte, hat nachgewiesen, daß die Blutveränderungen bei den Fieberzacken des Pyrifer genau mit denen bei der Impfmalaria übereinstimmen. Er hat festgestellt, daß im Blutbild eine zweiphasige Reaktion zu erkennen ist. Es kommt in der ersten Phase beim Fieberanstieg zu hochgradiger Leukozytose mit myeloischer Linksverschiebung des Blutbildes und entsprechendem Abfall der Lymphozyten. In der zweiten Phase des Fieberabfalls tritt Leukozytensturz ein, die jugendlichen Knochenmarkzellen verschwinden wieder aus dem Blutbild, und die Lymphozyten vermehren sich relativ bei einer Verschiebung der übrigen Werte der Blutzusammensetzung in entgegengesetzte Richtung wie in der ersten Phase. v. Schilling und auch Hoff betonen, daß die in jedem einzelnen Fieberanfall eintretende Umstimmung des „Haematopoetischen Systems“ sich therapeutisch in hervorragender Weise auswirken müsse.

Es scheint also sicher zu sein, daß der Impfmalaria eine größere Wirksamkeit zukommt, als dem Pyrifer. Andererseits ist das Pyrifer ein für den Kranken wesentlich harmloseres Fiebermittel. Es kann häufig auch in Fällen noch angewandt werden, wo aus irgendeinem Grunde dem Patienten eine

Malariakur nicht zugemutet werden kann. Was die Höhe und Dauer des Fiebers angeht und was die Umstimmung des haematopoetischen Apparates betrifft, scheinen beide gleichviel zu leisten. Ein Vorteil des Pyrifer ist der, daß man während einer Pyriferkur gleichzeitig eine spezifische Salvarsankur durchführen kann, was bei der Malariakur nicht möglich ist, weil das Salvarsan die Impfmalaria koupiert. Jedes der beiden Mittel hat also seine Vor- und Nachteile. Dementsprechend findet auch jedes von beiden in der Therapie sein bestimmtes Einsatz- und Anwendungsgebiet. An der Bonner Hautklinik werden im Kampf gegen die Lues, insbesondere die Neurolues, beide eingesetzt. Zur Behandlung der Gonorrhoe wird nur das Pyrifer verwandt.

Die Fieberbehandlung der Lues.

Welche Fälle von Lues werden nun einer Fieberbehandlung unterzogen, und wann wird die Impfmalaria und wann wird das Pyrifer angewandt? Um diese Fragen beantworten zu können, muß zunächst auf die heute bei uns übliche Luestherapie ganz kurz eingegangen werden.

An der Bonner Hautklinik wird heute bei ambulanter Behandlung das im Jahre 1910 von E. Hoffmann veröffentlichte sogenannte „Maximale Kursystem“ durchgeführt. Dieses ist ein Behandlungsschema der Syphilis, dessen Prinzip in der kombinierten, gleichzeitigen Verwendung zweier wirksamer Antisyphilitica, des Neosalvarsan (bei Unverträglichkeit evtl. des Natrium-Salvarsan) und des Wismut (früher Quecksilber) und in der Aufeinanderfolge mehrerer Kuren nach bestimmten Behandlungspausen besteht. Auf die genaue Anwendungsweise braucht nicht eingegangen zu werden. Das sogenannte „Maximale Kursystem“ ist heute überall bekannt und hat allenthalben weiteste Verbreitung gefunden. — Bei stationären Patienten und zwar sowohl bei Früh- als auch bei Spätsyphilis, ferner bei bisher therapieresistenten Fällen, verwenden wir das wirksamere Alt-Salvarsan nach dem Prinzip

der Scholtz'schen Schläge. Das Scholtz'sche Behandlungsschema ist so, daß zwei bis drei Tage hintereinander pro die 2 Injektionen in 4—5-stündigem Intervall gegeben werden. Die Gesamtmenge, die in den 2—3 Tagen injiziert wird, beträgt etwa 0,9—1,2 g Alt-Salvarsan. Das Prinzip dieser Methode ist, den Salvarsanspiegel im Blut während einer längeren Zeit auf einer gewissen Höhe zu erhalten, um dadurch eine stärkere Wirkung zu erzielen. Diese von Scholtz angegebene Behandlungsmethode haben wir im Prinzip übernommen. Wir geben pro Kur je 3 Scholtz'sche Schläge zu je 1,2 g Alt-Salvarsan, und zwar morgens und abends 0,2 bis 0,3 g an 2—3 aufeinanderfolgenden Tagen, bei Frauen je nach Konstitution ebensoviel oder entsprechend weniger. Zwischen den einzelnen Scholtz'schen Schlägen liegt eine Pause von 8—10 Tagen. Als Gesamtdosis kommt bei Männern pro Kur 3,6 g und bei Frauen etwa 3,0—3,6 g Alt-Salvarsan in Frage. In den Intervallen zwischen den einzelnen Schlägen wird Bismogenol verabreicht. Die Zahl der erforderlichen Kuren richtet sich nach dem Alter der Infektion und nach dem Ansprechen der Erkrankung auf diese Behandlung, folgt aber den für die Maximalbehandlung der verschiedenen Luesphasen geltenden Grundsätzen.

Der Fieberbehandlung führen wir grundsätzlich, abgesehen von einzelnen Fällen, die unserer spezifischen Therapie gegenüber völlig resistent sind, nur solche Luetiker zu, bei denen irgendwelche pathologischen Erscheinungen des Zentralnervensystems vorliegen. Ob im Einzelfalle die Malaria- oder Pyriferkur angewandt wird, ist wieder an ganz bestimmte Voraussetzungen geknüpft. In der Regel behandeln wir jeden Luespatienten, bei dem überhaupt die Indikation für eine Fieberkur gegeben ist, mit dem wirksameren der beiden Fieber erzeugenden Mittel, mit der Impfmalaria. In den Fällen jedoch, wo wir glauben, einem Lueskranken wegen seines Alters, wegen allgemeiner Schwäche, oder wegen irgendeiner organischen Erkrankung einen derartig ernsten Eingriff, wie

ihn die Malariakur ja immerhin darstellt, nicht zumuten zu können, wählen wir das Pyrifer in Kombination mit dem Alt-Salvarsan. Wir führen diese Pyrifer-Altsalvarsankur in der Form durch, daß 12 Pyrifer-Injektionen mit 12 Injektionen Alt-Salvarsan à 0,3 g täglich abwechseln. Der dieser Behandlungsmethode zugrunde liegende Gedanke ist, daß durch das Fieber die Durchlässigkeit der Blutliquorschranke gesteigert und dadurch der Übertritt größerer Salvarsanmengen zum Gehirn ermöglicht werden soll. Diese kombinierte Pyrifer-Alt-Salvarsankur hat den Vorteil, daß sie nach unseren Beobachtungen meist recht gut vertragen wird und immerhin wesentlich ungefährlicher ist, als die in ihrer Wirkung allerdings stärkere Impfmalariakur. Der Wert der gleichzeitigen spezifischen Salvarsanbehandlung mit der Fiebertherapie wird in einer Reihe von Arbeiten hervorgehoben. Roggenbau berichtet über ausgezeichnete Ergebnisse dieser Kombinationsbehandlung. Auch Kumbruch und Dietel berichten über gute Erfolge. — Im Hinblick auf die zu ergreifenden therapeutischen Maßnahmen und auf die zu stellende Prognose ist es zweckmäßig, die Neurolues, die sich in Liquorveränderungen, in klinisch-neurologischen Symptomen und evtl. in Veränderungen im psychischen Verhalten äußern kann, nach der Art und dem Grade der jeweiligen Erscheinungen und nach dem Alter der luetischen Infektion in mehrere Gruppen zu unterteilen.

Der ersten Gruppe sind solche Patenten zugeteilt, die im Frühstadium der Syphilis, d. h. in den ersten 3 Jahren nach der Infektion, positiven Liquor zeigen und klinisch-neurologische Zeichen vermissen lassen.

Die zweite Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen, die ebenfalls im Frühstadium positiven Liquor haben, jedoch begleitet von neurologisch-klinischen Symptomen.

Die dritte Gruppe stellen diejenigen Fälle dar, die im Spätlatenzstadium der Lues, d. h. im vierten Jahre nach der Infek-

tion oder später, einen positiven Liquorbefund ohne irgendwelche klinisch-neurologische Erscheinungen zeigen.

Bei der vierten Gruppe handelt es sich um die Fälle, die im Spätstadium erhebliche Liquor-Veränderungen und gleichzeitig klinische Erscheinungen aufweisen.

Schließlich sind in einer fünften Gruppe die Fälle zusammengefaßt, die im Spätstadium neben erheblichen Liquorveränderungen bereits klinische Zeichen im Sinne der beginnenden Paralyse und Tabes erkennen lassen.

Bei der ersten Gruppe mit den Fällen, die schon im Frühstadium als einziges Symptom von Seiten des Z. N. S. Liquorveränderungen aufweisen, führen wir zunächst die bei uns übliche spezifische Behandlung, wie sie bereits beschrieben ist, durch. In vielen Fällen genügt diese schon, um den Liquor zu sanieren. Erreichen wir auf diese Weise jedoch nicht, daß der Liquor negativ wird, so kommt die Fieberbehandlung in Frage.

Für die zweite Gruppe gelten ähnliche Regeln. Auch diese Patienten werden zunächst einer energischen spezifischen Behandlung unterzogen. Zeigt dann die Liquoruntersuchung am Ende der durchgeführten Alt-Salvarsan-Bismogenol-Kuren keine Veränderung im Sinne des Rückganges der krankhaften cerebrospinalen Erscheinungen, so ist die Fieberkur das Mittel der Wahl.

Die dritte Gruppe, welche die Fälle zusammenfaßt, die in der Spätlatenz wesentliche Liquorveränderungen aufweisen, ist ernster zu bewerten, als die beiden ersten. Nach den Beobachtungen einer Reihe von Autoren (Kyrle, Arzt, Fuss, Finger) ist in dieser Spätlatenz mit einer spontanen Sanierung des Liquors, wie im Frühstadium nie zu rechnen. Das bedeutet natürlich auch, daß die therapeutische Beeinflußbarkeit wesentlich schwieriger ist und mit wachsendem Abstand vom Infektionstermin immer schwieriger wird. In diesen Fällen ist also zu überlegen, ob zunächst mit spezifischen Kuren oder gleich mit dem stärksten Mittel, der Impfmalaria,

angegriffen werden soll. — In den meisten unbehandelten Fällen schicken wir einer Malariakur zunächst einmal drei kombinierte Alt-Salvarsan-Bismogenol-Kuren in der bei uns üblichen Form voraus und begnügen uns mit der Chemotherapie, falls der Liquor dadurch saniert wird.

Die vierte Gruppe, welche die Fälle zusammenfaßt, bei denen eine ausgesprochene Lues cerebrospinalis besteht, behandeln wir in jedem Falle zunächst spezifisch mit drei maximalen kombinierten Salv.-Bi.-Kuren; erst später schließen wir eine Malariakur an, wenn chemotherapeutisch allein eine Sanierung des Liquors nicht gelingt.

Bei der letzten Gruppe, den beginnenden metaluetischen Erkrankungen, ist unsere Indikationsstellung zur Malariatherapie bei der Paralyse und Tabes verschieden. Bei der Paralyse ist grundsätzlich die Impfmalaria das Mittel der Wahl, und zwar je eher angewandt, desto besser. Dagegen ist diese bei der Tabes nicht so dringend indiziert, weil sie erfahrungsgemäß hier weniger zuverlässig wirkt. Häufig gelingt es allein durch chemotherapeutische Mittel, die Tabes zum Stillstand zu bringen. Erst bei Erfolglosigkeit der spezifisschen Therapie wenden wir auch hier die Malariabehandlung an. Bei stationären Fällen von Tabes, d. h. bei solchen Fällen, wo der luetische Prozeß im Z. N. S. zum Stillstand gekommen ist, ist eine Behandlung mit Fieber zwecklos.

Nach Abschluß jeder Fieberkur ist eine energische antisyphilitische Nachbehandlung erforderlich. Dabei ist es ganz gleichgültig, ob der Patient schon vorher mehr oder weniger ausgiebig behandelt worden ist oder ob es sich um eine bis dahin gänzlich unbehandelte Lues handelt. In der Praxis ist es mitunter unmöglich, jeden Fall von Neurolues ohne weiteres in eine der Gruppen einzuordnen und dann ganz schematisch die angegebene Therapie durchzuführen. Gerade bei der Neurolues gibt es die verschiedensten Krankheitsbilder, und oft ist die Diagnose, um welche Art und um welchen Grad der Erkrankung es sich handelt, außerordentlich schwer zu

stellen. Demzufolge ergeben sich natürlich auch bei der Indikationsstellung für die einzuleitende Therapie häufig Schwierigkeiten. —

Die Fiebertherapie bei der Neurolues hat sich als Prophylacticum gegen die metaluetischen Erkrankungen und als Mittel der Wahl bei der Paralyse heute überall durchgesetzt. Und doch sind die Meinungen maßgeblicher Syphilidologen über die Indikationsstellung zur Fieberbehandlung bei den einzelnen Gruppen von neuroluetischen Erkrankungen geteilt. Kyrle geht mit der Indikationsstellung zur Fiebertherapie sehr weit. Jeder positive Liquor, ob stark oder schwach positiv, ob im Früh- oder Spätstadium der Lues, muß nach seiner Ansicht mit Malaria behandelt werden. Er selbst führte sämtliche, auch die Liquor-negativen Fälle von sekundärer Lues einer Malariabehandlung mit anschließender Salvarsan-Wismutbehandlung zu. Er erhoffte sich von dieser Behandlung eine schnellere und absolut endgültige Heilung der Syphilis.

Bering, der auch zeitweise dieselbe Ansicht wie Kyrle vertrat, hat diese jedoch bald wieder aufgegeben. Heute ist nach seiner Meinung bei jedem Fall von Frühsyphilis mit positivem Liquorbefund oder klinischen Erscheinungen von seiten des Z. N. S. die Indikation für die Malariabehandlung nur dann gegeben, wenn sich diese Veränderungen nicht unter der voraufgegangenen Neo-Salvarsan-Bismogenoltherapie zurückgebildet haben. Alle Fälle von Neurolues, bei denen der Infektionstermin mehr als 2 Jahre zurückliegt, behandelt er stets sofort mit Malaria.

Selbst an den beiden Wiener Kliniken, von denen ja vor Jahren die prophylaktische Malariabehandlung ausgegangen war, wird heute die Neurolues nicht nach einheitlichen Gesichtspunkten behandelt. An der Kerl'schen Klinik wird die Malariakur mit vorangehender und nachfolgender spezifischen Behandlung nur bei positivem Liquorbefund in der Spätlatenz (mindestens 5 Jahre nach der Infektion), und an der Arzt-

schen Klinik wird diese auch schon in den Frühstadien der Syphilis durchgeführt.

Ergebnisse der Fieberbehandlung der Lues des Z. N. S. an der Bonner Hautklinik.

In einer 1928 erschienenen Dissertation „Die Malariabehandlung frühsyphilitischer Erkrankungen des Zentralnervensystems" hat Terheggen die bis dahin an der Bonner Hautklinik mit Malaria behandelten Luesfälle zusammengestellt. Anknüpfend an diese Arbeit sei in folgendem ein Überblick gegeben über die Ergebnisse der Fieberbehandlung bei der Neurolues seit dieser Zeit. Es muß darauf hingewiesen werden, daß aus äußeren Gründen in den letzten Jahren nicht alle Fälle einheitlich und streng nach den Richtlinien und Methoden der zur Zeit an der Bonner Hautklinik üblichen Luestherapie behandelt worden sind.

Im ganzen sei berichtet über 50 Fälle von Neurolues, die bei uns behandelt, nachbeobachtet und alle mindestens einmal nachpunktiert worden sind. Unser Krankenmaterial ist weit größer. Es sind hier aber nur solche Fälle angeführt, die sorgfältig nachuntersucht sind.

Im einzelnen verteilen sich diese Fälle auf die verschiedenen Gruppen, wie in Tabelle I auf der folgenden Seite dargestellt.

Die Liquorveränderungen sind in solche schwerer und solche leichter Art geschieden. Um eine klare Abgrenzung der Wertung der Liquorbefunde geben zu können, sei auf die Liquordiagnostik ganz kurz eingegangen.

Bei jedem entnommenen Liquor wird zunächst die Zellzahl festgestellt. Von den Eiweißreaktionen wird die Nonne-Apelt'sche und die Pandy'sche Reaktion, von den Kolloidreaktionen die Goldsol- und Mastix-Reaktion stets ausgeführt. Außerdem wird die Wassermann'sche Reaktion mit verschiedenen Liquormengen in jedem Falle angestellt. Als stark

Tabelle I.

		Neuroluesfälle im Frühstadium bis zum Beginn des 4. Jahres nach der Infektion.		Neuroluesfälle im Spätstadium von Beginn des 4. Jahres nach der Infektion.			
		1. Fälle nur mit Liquor-Veränderungen	2. Fälle mit Liquorveränderungen u. neurol.-klin. Symptomen	3. Fälle nur mit Liquor-Veränderungen	4. Fälle mit Liquorveränderungen u. neurol.-klin. Symptomen	5. Metalues: Paralys. progr. inc.	5. Metalues: Tabes inc.
Es waren im ganzen:		12	2	19	9	5	3
Die Liquorveränderg. waren:	leichter Art	9	1	7			
	schw. Art	3	1	12	9	5	3

positiv wird ein Liquor bezeichnet, der eine positive WaR, deutlich positive Kolloidreaktionen und eine wesentlich erhöhte Zellzahl zeigt, also jeder komplett positive Liquor. Liegen nur geringfügige Veränderungen in den einzelnen Reaktionen oder nur erhöhte Zellwerte vor, so sprechen wir von Liquorveränderungen leichter Art. Bei Beurteilung unserer Behandlungsergebnisse bezeichnen wir den Liquor als negativ, wenn er völlig saniert ist, als günstig beeinflußt, wenn er teilweise gebessert ist und als unbeeinflußt, wenn nach der Behandlung gar keine Liquorbesserung festzustellen ist.

Tabelle II (siehe nächste Seite) gibt einen Überblick über die Ergebnisse unserer Behandlung bei den Neuroluesfällen des Frühstadiums der Syphilis. Jeder einzelne Fall ist durch eine Zahl dargestellt und ist daher in seinem Verlauf hinsichtlich der therapeutischen Beeinflussung in der Tabelle genau zu verfolgen. Bei der ersten Gruppe dieser Tabelle handelt es sich um solche Fälle, die von Seiten des Z. N. S. lediglich Liquorveränderungen mehr oder weniger schwerer Art zeigen. Hier war bei allen 12 Fällen die WaR. im Blut positiv, als sie in unsere Behandlung kamen. Vorbehandelt

Tabelle II.

		Neuroluesfälle im Frühstadium in den ersten 3 Jahren nach der Infektion.	
		1.) Fälle nur mit Liquorveränderungen	2.) Fälle mit Liquorveränderungen u. neurol.-klin. Symptomen
	Zahl:	19, 21, 34, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49,	3, 14,
Früher vorbehandelt	garnicht:	19, 21, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49,	
	ungenügend:	34,	14,
	gut:		3,
Die Liquorveränderungen waren:	leichter Art:	34, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48,	14,
	schwerer Art:	19, 21, 49,	3,
Die WaR. im Blut war:	negativ		3,
	positiv	19, 21, 34, 40, 42, 43, 44, 45, 46. 47, 48, 49,	14,
Bei uns zunächst spezifisch behandelt mit:	Neo-bezw. Natrium Sa.	40, 42, 43, 44, 45, 46, 48,	
	Alt-Salvarsan	47, 49,	
Bei uns sofort Fieberkur mit anschließender Nachbehandlung:	Malaria	19, 21, 34,	3, 14,
	komb. Pyrifer-Alt-Salvarsan		
WaR. im Blut sofort nach der Fieberkur:	negativ		
	positiv	19, 21, 34,	
WaR. im Blut 2—6 Monate nach der Fieberkur:	negativ		
	positiv		14,
WaR. im Blut später als 6 Monate nach der Fieberkur:	negativ	19, 21, 34,	3, 14,
	positiv		
Liquor ½ Jahr nach der Fieberknr und später:	negativ	19, 21, 34,	3, 14,
	günstig beeinflußt		
	unbeeinflußt		
Liquor gebessert nach ausreichender Sa-Bi.-Behandlung ohne Fieberkur:		40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49,	
WaR. im Blut negativ nach ausreichender Sa-Bi.-Behandlung ohne Fieberkur:		40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49,	

war nur einer von diesen Fällen, jedoch ungenügend. — Von 12 Fällen wurde bei 9 zunächst eine energische kominierte Salvarsan-Bismogenol-Behandlung (SaBi) durchgeführt. Nur 3 Fälle wurden sofort mit Malaria behandelt. Die Nachpunktion der 9 nur spezifisch behandelten Fälle ergab bei sämtlichen einen negativen Liquorbefund, sodaß sich eine Fieberbehandlung erübrigte. Die Nachpunktion der 3 Fälle, bei denen sofort eine Malariakur mit anschließender spezifischer Behandlung durchgeführt wurde, ergab ebenfalls negative Befunde. Die WaR. im Blut war nach Abschluß der Behandlung bei allen 12 Fällen negativ. Die hier erzielten Ergebnisse zeigen an einem zwar kleinen, aber sorgfältig beobachteten und behandelten Material, daß bei Liquorveränderungen im Frühstadium der Lues die energische spezifische Behandlung in den meisten Fällen den Liquor saniert, und daß im Frühstadium erst dann zur Fieberbehandlung gegriffen zu werden braucht, wenn die spezifische Therapie versagt hat.

In der 2. Spalte der Tabelle II wurden die Luesfälle angeführt, die im Frühstadium von Seiten des Z. N. S. Liquorveränderungen und neurologisch-klinische Symptome zeigen. Es handelt sich hier nur um 2 Fälle, von denen der erste, bevor er in unsere Behandlung kam, eine gute, jedoch erfolglose und der zweite eine ungenügende spezifische Vorbehandlung erfahren hatte. Bei beiden wurde bei uns sofort eine Malarikur durchgeführt mit dem Erfolg, daß nach Abschluß der Behandlung die Luesreaktionen sowohl im Blut als auch im Liquor negativ waren.

Tabelle III (siehe folgendes Blatt) gibt einen Überblick über diejenigen Fälle, bei denen der Infektionstermin mehr als 3 Jahre zurückliegt. Es handelt sich im ganzen um 36 Fälle.

In der ersten Rubrik sind die Fälle aufgeführt, die im Spätlatenzstadium der Lues als einziges Symptom von Seiten des Z. N. S. Liquorveränderungen aufweisen. Von den 19

Fällen waren bereits 14 vorbehandelt, ehe sie in unsere Behandlung kamen.

In nur 6 von diesen 14 Fällen war die Vorbehandlung zufriedenstellend, bei den restlichen 8 war sie ungenügend. Bei einem von den nicht vorbehandelten Fällen wurde bei uns zunächst eine energische kombinierte Neo-S.-Bi.-Behandlung durchgeführt. Der Liquor wurde jedoch durch diese spezifische Therapie nicht beeinflußt; deshalb wurde sofort eine Malariakur angeschlossen. Die übrigen 18 Fälle wurden, ganz ungeachtet ob vorbehandelt oder nicht, sofort der Fiebertherapie unterzogen. Bei drei Fällen wurde die kombinierte Pyrifer-Alt-Salvarsan- bei den übrigen die Malariabehandlung durchgeführt. Die Nachpunktion ergab bei 17 Fällen ein günstiges Behandlungsergebnis; unbeeinflußt blieb der Liquor bei 2 Patienten, von denen einer mit Malaria, der andere mit Pyrifer-Salvarsan behandelt war. Die WaR. im Blut war nach Abschluß der Fieberbehandlung mit anschließender spez. Nachbehandlung in 10 von 19 Fällen negativ. Bei den restlichen 9, unter denen sich auch die Fälle befinden, deren Liquor unbeeinflußt war, blieb die WaR. im Blut positiv.

Die 2. Rubrik enthält 9 Fälle, bei denen im Spätstadium sich neben Liquorveränderungen auch neurologisch-klinische Symptome fanden. Von den 9 Fällen dieser Gruppe waren 6 schon vorbehandelt, als sie in unsere Behandlung kamen, davon jedoch nur 2 zufriedenstellend. Von den 3 nicht vorbehandelten wurde einer bei uns einer energischen kombinierten Neo-S.-Bi-Behandlung unterzogen. Eine Beeinflussung des Liquors wurde dadurch allerdings nicht erreicht. Es wurde deshalb auch bei diesen genau wie allen anderen Fällen dieser Gruppe eine Malariakur durchgeführt. Die Nachpunktion zeigte eine günstige Beeinflussung bzw. Besserung des Liquors bei 7 von 9 Fällen. Bei 2 Fällen wurde keine Beeinflussung des Liquors durch die Malariabehandlung erreicht. Die WaR. im Blut, die vor der Fieberbehandlung bei allen 9 Fällen positiv war, wurde nachher bei 4 Fällen negativ.

Tabelle III

		Neurolues-Fälle im Spätstadium von Beginn	
		1. Fälle nur mit Liquor-veränderungen.	2. Fälle veränderu klinischen
	Zahl:	4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 17, 18, 22, 23. 25, 29, 32. 33, 35, 37, 39, 50,	1, 2, 7 24, 28,
Früher vorbehandelt:	garnicht	4, 9, 18, 29, 32,	2, 10,
	ungenügend	6, 12, 23, 25, 33, 35, 37, 39,	1, 7, 1
	gut	5, 8, 11, 17, 22, 50.	16, 24,
Die Liquorveränderungen waren:	leichter Art	5, 22, 25, 29, 32, 35, 37,	
	schwerer Art	4, 6, 8, 9, 11, 12, 17, 18, 23. 33, 39, 50,	1, 2, 7, 24, 28,
Die WaR. im Blut war:	negativ	4, 5,	
	positiv	6, 8, 9, 11, 12, 17, 18, 22, 23, 25, 29, 32, 33, 35. 37, 39, 50,	1, 2, 7, 24, 28.
Bei uns zunächst spez. behandelt mit:	Neo-bezw. Natrium-Sa.	9,	31,
	Alt-Salvarsan		
Nach unserer ausreichenden, jedoch erfolglosen spez. Behandlung: Fieberkur mit anschl. Nachbehandlung:	Malaria	9,	31,
	komb. Pyrifer Alt-Salvarsan		
Bei uns sofort Fieberkur mit anschließender Nachbehandlung:	Malaria	4, 5, 6, 8, 11, 12. 17, 18, 22, 23, 25. 29. 32, 33, 35, 37,	1, 2, 7, 16, 24,
	komb. Pyrifer Alt-Salvarsan	39, 50,	
WaR. im Blut sofort nach der Fieberkur:	negativ	4, 29,	
	positiv	6, 12, 33, 35, 39, 50,	1.2,10,1
WaR. im Blut 2—6 Monate nach der Fieberkur:	negativ	**11,** 12, 18, 25, 32,	24,
	positiv	8, 9, 17, 23, **33,** 35, 39, 50,	1, 7, 10.
WaR. im Blut später als 6 Monate nach der Fieberkur:	negativ	4, 5, 9, 12, 17, 25, 29, 32, 37,	2, 15, 1
	positiv	6. 8. 18, 22, 23, 25, 39, 50,	1, 7, 10,
Liquor sofort nach der Fieberkur:	negativ		
	günstig beeinflußt	**12,** 29,	1, 2, 16,
	unbeeinflußt		
Liquor 2—6 Monate nach der Fieberkur:	negativ	**23,**	
	günstig beeinflußt	5, **8, 9,** 11, 33.	**1, 7, 1**
	unbeeinflußt		28,
Liquor ½ Jahr nach der Fieberkur und später:	negativ	5, 17, 22, 25, 29, 32, 35, 37, 50,	2, 10, 16
	günstig beeinflußt	4, 6,	31,
	unbeeinflußt	18, 39,	24,
Liquor gebessert nach ausreichender Sa-Bi.-Behandlung ohne Fieberkur:			
WaR. im Blut nach ausreichender Sa-Bi.-Behandlung ohne Fieberkur:	negativ		
	positiv		

Die 3. Rubrik enthält die metaluetischen Erkrankungen, Paralysis progr. inc. und Tabes inc. Es sind im ganzen 8 Fälle, davon 5 Paralyse- und 3 Tabes-Fälles. — Von den 5 Paralytikern war nur einer früher vorbehandelt und zwar recht gut. Bei allen 5 Fällen wurde sofort die Malariatherapie eingeleitet. Die Nachpunktion ergab bei 3 von 5 Fällen Liquorbesserung, bei 2 Fällen war der Liquor unbeeinflußt. Allerdings muß erwähnt werden, daß bei diesen nichtbeeinflußten Fällen die Nachpunktion schon etwa 6 Monate nach der Malariakur vorgenommen wurde und die Patienten sich einer späteren, nochmaligen Nachpunktion entzogen. Die WaR. im Blut wurde nur in einem Fall durch unsere Therapie negativ.

Von den 3 Tabes-Fällen hatte einer früher eine gute Vorbehandlung erfahren. 2 wurden bei uns energisch mit kombinierten Neo-S.-Bi.-Kuren behandelt. Bei einem von diesen beiden besserte sich schon nach der spezifiischen Behandlung der Liquor und das klinische Bild so, daß auf eine Fieberkur verzichtet werden konnte. Bei den beiden anderen Tabikern mußte eine Fieberbehandlung durchgeführt werden, weil allein durch die spezifische Therapie hier keine Liquorbesserung erzielt wurde. Die Indikation zur Malariakur war aber nur bei einem von den beiden Fällen gegeben; dem zweiten konnte wegen seines Allgemeinzustandes nur eine kombinierte Pyrifer-Alt-Salvarsan-Kur zugemutet werden. Die Nachpunktion ergab bei dem mit Malaria behandelten einen gebesserten Liquor, während bei dem mit Pyrifer-Alt-Salvarsan behandelten Fall der Liquor unbeeinflußt geblieben war. Die WaR. im Blut wurde nur bei einem von den drei Tabikern und zwar bei dem mit Malaria behandelten negativ.

Es muß betont werden, daß bei fast allen Fällen von Neurolues, die bei uns mit Fieber behandelt wurden, auch bei den wenigen, bei denen keine Liquorbesserung erreicht wurde, das Allgemeinbefinden sowohl subjektiv als auch objektiv sich erheblich gebessert hatte. Dieselbe Feststellung konnten wir auch bei denjenigen Patienten machen, die sich einer Nach-

punktion aus irgendeinem Grunde entzogen haben und deshalb hier nicht mit aufgeführt sind. Man kann also unser therapeutisches Ergebnis als recht günstig bezeichnen.

Die Fieberkuren, sowohl Malaria als auch Pyrifer wurden im ganzen recht gut vertragen. Als Nebenerscheinungen während der Kur wurden bei einer Reihe von Fällen Kopfschmerzen und Herpes labialis, bei einzelnen Fällen Erbrechen und leichter Ikterus beobachtet. Bei vereinzelt während der Fieberkur vorkommenden Schwächezuständen von Seiten des Kreislaufes mußten Cardiaca gegeben werden. Schwere Komplikationen traten bei keinem Fall auf.

Die Fieberbehandlung der Gonorrhoe.

Bei der zweiten großen Gruppe der venerischen Erkrankungen, der Gonorrhoe, hat die Fieberbehandlung schon seit Jahren Eingang gefunden. 1926 wiesen Bering und Heuck darauf hin, daß die Impfmalaria auf die Gonorrhoe eine heilende Wirkung ausübe. Seitdem ist an einer Reihe von Kliniken die Impfmalaria als Therapeuticum bei gewissen Fällen von Gonorrhoe zur Einführung gekommen. Die Erfolge, die mit dieser Behandlungsmethode erzielt wurden, waren fast überall recht befriedigend. Heuck z. B. berichtet, über nahezu 97 % Heilungen bei seinen malariabehandelten Gonorrhoefällen. Offenbar kommt es bei der Fieber-Gonorrhoebehandlung im wesentlichen auf die Auslösung hoher Temperaturen und die dadurch hervorgerufene Umstellung des Organismus an, die man mit dem Pyrifer in gleicher Weise wie mit der Impfmalaria erzielt. An der Bonner Klinik gab man deshalb bei der Einführung des Pyrifer diesem als dem harmloseren Fiebermittel den Vorzug. — Wir haben — von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen — die Pyriferbehandlung nur bei der weiblichen Gonorrhoe angewandt. Bei der männlichen Gonorrhoe, namentlich bei der akuten Form, wurde fast stets durch gute und hinreichende Lokalbehandlung, unterstützt durch paranterale Vaccinierung des Körpers, eine Heilung

erzielt, sodaß von der Anwendung eines so eingreifenden Verfahrens, wie es die Fieberbehandlung darstellt, abgesehen werden konnte. Bei der weiblichen Gonorrhoe ist in den meisten Fällen jedenfalls die örtliche und außerdem übliche Behandlung ausreichend; jedoch bleibt eine erhebliche Zahl von Frauen noch übrig, bei denen diese allein nicht zum Ziele führt. Es handelt sich dabei meist um Fälle von Cervix- und Adnex-Gonorrhoe. Während nämlich die Urethra verhältnismäßig leicht durch die Lokalbehandlung gonokokkenfrei wird, ist die Gonorrhoe der Cervix nur außerordentlich schwer, ja manchmal garnicht durch diese Therapie zu beeinflussen (R. Schröder). Die anatomischen Verhältnisse der Cervix bzw. des Uterus sind die Ursache für diese Tatsache. In den reichverzweigten Drüsen der Muskelwandungen nisten sich die Gonokokken häufig so ein, daß durch die örtliche Behandlung eine Abtötung unmöglich ist, weil es nicht gelingt, das Medikament an die Gonokokkennester heranzubringen. Für diese Fälle scheint uns die Fiebertherapie ein therapeutischer Ausweg aus einem meist schwer lösbaren Dilemma zu sein. Wir versuchen also in jedem Fall durch die übliche energische Lokalbehandlung eine Heilung der Gonorrhoe zu erreichen. Erst dann, wenn nach hinreichend langer Behandlung der Erfolg ausbleibt, entschließen wir uns zur Pyriferkur. In der Indikationsstellung zur Fiebertherapie bei der Gonorrhoe gehen manche Kliniker wesentlich weiter als wir es tun. Beispielsweise berichten Grüneberg und Liebmann aus der Universitäts-Hautklinik Halle über ihre Erfahrungen mit der Fieberbehandlung bei der akuten männlichen Gonorrhoe. Auch hier halten sie diese Therapie wegen der durch sie erzielten Verkürzung der Krankheitsdauer bei allen Fällen, die stationär behandelt werden, für indiciert. Aus einzelnen anderen Kliniken wird ebenfalls über erfolgreiche Gonorrhoebehandlung auch im akuten Stadium durch Pyrifer berichtet. Wir halten derartig eingreifende Maßnahmen in diesem Stadium der Gonorrhoe für nicht berechtigt, solange die Möglich-

keit besteht, durch die übliche Gonorrhoebehandlung die Erkrankung zur Abheilung zu bringen.

Nach der übereinstimmenden Ansicht der meisten Kliniker (Zieler, Mulzer, Hauck, Scholtz) und auch nach unseren eigenen Erfahrungen wird der beste therapeutische Effekt durch Auslösung von 10—12 Fieberzacken innerhalb einer Fieberkur erzielt. In der ersten Zeit der Pyriferanwendung an der Bonner Klinik ist versucht worden, mit weniger auszukommen. Die gesammelten Erfahrungen haben uns jedoch dazu gebracht, daß wir heute bei jeder Pyriferkur an der Herbeiführung von 12 Fieberstößen streng festhalten. Wir injizieren das Pyrifer jeden zweiten Tag und führen an den freien Tagen eine sorgsame Lokalbehandlung durch. Diese kombinierte Behandlungsmethode wird fast stets gut vertragen. — Nach Mitteilung Hämel's, Dietel's und einiger anderer Autoren ist es außerordentlich wichtig, darauf zu achten, daß vor und während der Menses keine Pyriferinjektionen stattfinden, weil verschiedentlich beobachtet worden ist, daß durch Fieberanfälle in diesen Tagen Adnexentzündungen verursacht worden sind. Dietel berichtet aus der Hautklinik in Erlangen, daß er einige Male ein Aufflackern von Adnexentzündungen nach Pyriferinjektionen beobachten konnte. Zieler hält die Gefahr einer Ausbreitung der Gonorrhoe auf die Adnexe durch Pyriferbehandlung für sehr gering. An der Bonner Klinik konnte bislang eine mit Sicherheit durch Pyrifer-Fieberanfälle hervorgerufene Adnexitis auch nicht beobachtet werden.

Unsere Ergebnisse der Fiebertherapie in Kombination mit Lokalbehandlung bei Gonorrhoe sind recht günstige. Von 45 Fällen, die alle zumindest sechs Wochen lang eine sorgfältige Vorbehandlung (Lokal- und Vaccine-Behandlung) erfahren hatten, konnten wir bei 43 die Fieberbehandlung wie vorgesehen durchführen. Bei 2 Fällen mußten wir uns zum vorzeitigen Abbruch der Fieberkur entschließen, weil Komplikationen ernsterer Art auftraten und zwar in dem einen Fall

ein schwerer Kollaps und in dem anderen ein ausgedehntes urticarielles Exanthem. Bei den restlichen 43 Patienten konnten wir 38 Heilungen durch unsere kombinierte Behandlung erzielen. 3 Fälle waren nach Abschluß der Pyriferkur, d. h. also nach 12 Fieberanfällen, noch nicht gonokokkenfrei. In zwei weiteren Fällen wurden einige Zeit nach Entlassung aus der Klinik Rezidive festgestellt. Es ist natürlich ein Wagnis, bei der weiblichen Gonorrhoe von einer Heilung zu sprechen, Die 38 als geheilt bezeichneten Patientinnen sind jedoch nach Abschluß der Therapie intensiv provoziert worden und auch nach Entlassung aus der Klinik lange Zeit weiter beobachtet und stets auch nach der Menstruation nachuntersucht worden.

Hämel machte an der Würzburger Klinik die Beobachtung, daß von den Fällen weiblicher Gonorrhoe, die durch die Fieberbehandlung geheilt wurden, sämtliche spätestens nach dem fünften Fieberstoß schon frei von Gonokokken waren und blieben. Dieselbe Beobachtung konnten wir auch machen.

Es muß erwähnt werden, daß von den 43 mit Fieber behandelten Gonorrhoe-Fällen sich nur bei 35 die Fieberkur auf 12 Anfälle erstreckte. Bei 4 Fällen wurden nur 10, bei 2 Fällen nur 8 und bei 2 Fällen sogar nur 6 Fieberanfälle ausgelöst. Unter den 8 verhältnismäßig kurz behandelten Patientinnen trat bei einer später ein Rezidiv auf, die anderen waren geheilt.

Abgesehen von den beiden schon erwähnten Fällen, bei denen wegen schwerer Komplikationen die Fieberkur abgebrochen werden mußte, wurden keine Zwischenfälle ernster Natur beobachtet. Als harmlose Nebenerscheinungen traten bei einer Reihe von Fällen Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Erbrechen und Herpes labialis auf. Bei vereinzelt, während der Fieberanfälle vorkommenden Schwächezuständen von Seiten des Kreislaufes wurden Cardiaca gegeben. Den Kreislauf grundsätzlich während jeder Fieberkur durch Medikamente wie Kardiazol zu unterstützen, wie es häufig ge-

schieht, halten wir nicht für erforderlich, zumal es sich ja im Durchschnitt um jugendliche Patientinnen mit intaktem und leistungsfähigem Herz handelt. Unter Berücksichtigung aller Zwischenfälle und Nebenerscheinungen kann man die Ergebnisse, die mit der Pyriferbehandlung therapieresistenter weiblicher Gonorrhoefälle an der Bonner Klinik erzielt wurden, als durchaus günstig bezeichnen.

Bei Würdigung unserer Behandlungsergebnisse, die im großen und ganzen mit denen der meisten großen Kliniken übereinstimmen, kann man sagen, daß mit dem künstlichen Heilfieber dem Arzte ein hervorragendes Therapeutikum in die Hand gegeben ist. Inwieweit die Fiebertherapie noch ausgebaut werden kann und ob es möglich sein wird, im Laufe der Zeit die Impfmalaria und das Pyrifer durch noch bessere und wirkungsvollere Mittel und Methoden zu ersetzen, bleibt abzuwarten.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. Grütz für die Überlassung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Arzt-Zieler: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 4.
Dattner: Moderne Therapie der Neurosyphilis.
Dietel: Fieberbehandlung mit Pyrifer. Med. Klin. 1931 Nr. 17.
Dreyfuss und Weinberg: Zur Technik der Fiebertherapie.
D. Med. Woch. 1932 S. 218.
Gerstmann: Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse.
Grüneberg und Liebmann: Der Wert unspezifischer Fiebertherapie bei der akuten Gonorrhoe des Mannes.
Münch. Mediz. Wochenschr. 1933 Nr. 46 S. 1820.
Hämel: Die Behandlung des Trippers bei Frauen mit Pyrifer.
Dermat. Ztschr. 1931, Bd. 60.
Jadasohn. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Bd. XVII, 1: Syphilis des Nervensystems.
Janson: Unspezifiische Behandluug der Gonorrhoe.
Mediz. Welt, 1930 Nr. 13.
Naegeli-Bern: Zur Biologie des Herpes simplex.
Münch. Mediz. Wochenschr. 1936, Nr. 9, S. 339.
Rheinländer: Über die Behandlung der männlichen komplizierten Gonorrhoe mit besonderer Berücksichtigung von Pyrifer.
Dermat. Zeitschr. 1934, Bd. 69.
Siemerling: Zwei Jahre Pyrifertherapie.
Klin. Wochenschr. 1930, Nr. 9.
Speierer: Die unspezifische Behandlung der Gonorrhoe mit Pyrifer.
Dermat. Wochenschr. 1931, Nr. 1 (Bd. 92).
Schröder, R.: Die gonorrhoische Erkrankung der Frau.
Mitt. d. dtsch. Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, 1932, Bd. 30, 60—67.
Schultze-Wolters: Die Behandlung resistenter Fälle von weiblicher Gonorrhoe mit kombinierten Pyrifer- und Trypaflavininjektionen.
Dermat. Zeitschr. 1933, Bd. 65 S. 228.
Terheggen: Die Malariabehandlung frühsyphilitischer Erkrankungen des Zentralnervensystems. Diss. Bonn 1928.
Wagner-Jauregg: Die Behandlung der luetischen Erkrankungen des Nervensystems. Therapie der Gegenwart.
Heft 1, 1936.
Wagner Jauregg: Fieber- und Infektionstherapie. 1936.
Wollnitza: Fieberbehandlung bei Frauen-Gonorrhoe.
Dermat. Wochenschr. 1935, Bd. 100 Nr. 7.

Lebenslauf.

Am 1. August 1909 wurde ich, Peter Adolf Rentrop, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Peter Adolf Rentrop und seiner Frau Alma, geb. Stinshoff, in Herten i. Westfalen geboren.

Nach 4jährigem Besuch der Volksschule und nach Besuch der Realgymnasien in Herten und Wanne-Eickel bestand ich Ostern 1929 die Reifeprüfung. Ich studierte Medizin an den Universitäten Bonn, Würzburg und Göttingen. Das Physikum bestand ich im WS. 1931/32 in Göttingen. Im WS. 1934/35 bestand ich an der Universität Bonn das medizinische Staatsexamen mit „gut“. Als Medizinalpraktikant war ich im Hygienischen Institut der Universität Bonn, an den Städtischen Krankenanstalten in Remscheid und an der Universitäts-Hautklinik Bonn, wo ich zur Zeit noch als Assistenzarzt tätig bin.